

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den 4. april 2019 indledte Europa-Kommissionen en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede PRAC om at vurdere betydningen af en række betænkeligheder vedrørende benefit/risk-forholdet for østradiolholdige (0,01 % w/w) lægemidler til topisk brug og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelse for disse lægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC har den 16. januar 2020 vedtaget en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CMDh, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Det aktive stof i disse produkter er syntetisk 17 β -østradiol, der er kemisk og biologisk identisk med endogent humant østradiol, som betinger de primære og sekundære kvindelige køns karakteristika. Efter vaginal applikation absorberes østradiol af det vaginale epitel, hvor det medfører en forøgelse af antallet af overfladeceller og intermedieære celler og et fald i antallet af basalceller. Formålet med lægemidlet er at lindre symptomerne på vaginal atrofi (genitourinært syndrom) i forbindelse med menopausen, der defineres som et kompleks af symptomer og tegn, der er forbundet med et fald i niveauet af østrogen og andre kønssteroide, som medfører forandringer af de små og store kønslæber, klitoris, skedeindgangen, skeden, urinrøret og blæren.

Gennemgangen blev iværksat, efter at data havde vist et højt niveau af østradiol i plasma (sammenligneligt med østradiolniveauer for lægemidler til systemisk hormonstatningsbehandling (HRT)), der ligger over det referenceområde for postmenopausal serumøstradiol, som er beskrevet i litteraturen (10-50 pg/ml), efter vaginal administration af lægemidler indeholdende 100 mikrogram østradiol pr. gram.

Den 4. april 2019 indledte Europa-Kommissionen derfor en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede PRAC om at vurdere betydningen af ovennævnte betænkeligheder vedrørende benefit/risk-forholdet for østradiolholdige (0,01 % w/w) lægemidler til topisk brug og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelse for disse lægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Omfanget af denne procedure er begrænset til østradiolholdige (0,01 % w/w) lægemidler til topisk brug (creme, emulsion).

Lægemidlerne markedsføres i Østrig, Bulgarien, Kroatien, Tjekkiet, Estland, Tyskland, Ungarn, Letland, Litauen og Slovakiet.

Den 9. december 2019 indsendte én af indehaverne af markedsføringstilladelse (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) en detaljeret begrundelse for revurdering af PRAC's anbefaling, for så vidt angår de konklusioner, der var truffet på grundlag af det farmakokinetiske studie (SCO 5109), anvendeligheden af kerneproduktinformationen for HRT-lægemidler på produktinformationen for østradiolholdige (0,01 % w/w) lægemidler til topisk brug og forholdsmæssigheden af de risikominimerende foranstaltninger, som PRAC anbefalede.

Efter nøje vurdering af alle de tilgængelige oplysninger og begrundelsen for revurderingen fastholdt PRAC, at den systemiske eksponering for østradiol over det normale postmenopausale område efter en enkelt administration af østradiolholdige (0,01 % w/w) lægemidler til topisk brug giver alvorlige betænkeligheder vedrørende sikkerheden ved disse lægemidler, da man ud fra de tilgængelige data ikke kan udelukke de bivirkninger, der er forbundet med en systemisk eksponering for østradiol.

Der er nemlig set en signifikant stigning af systemisk østradiol på fem gange over den øvre grænse for referenceområdet for postmenopausalt serumøstradiol (10-20 pg/ml) samt en stigning til over den øvre referencegrænse på 50 pg/ml. Derudover er der observeret forhøjede østradiolniveauer over det menopausale niveau op til 36 timer efter administration.

Selvom der kun foreligger begrænsede oplysninger som følge af, at der ikke er gennemført dosisbestemmende studier, og der kun er gennemført ét placebokontrolleret klinisk studie til dokumentation af virkningen hos en begrænset gruppe af patienter og med begrænset varighed af anvendelsen (4 uger), anses virkningen for at være tilstrækkeligt påvist sammenholdt med placebo over en periode på 4 ugers behandling i den godkendte indikation.

Hvad angår sikkerheden, kan der på trods af et stort erfaringsgrundlag efter markedsføring og på grund af det lave antal indberettede tilfælde ikke drages nogen endelige konklusioner om sikkerhedsprofilen ved mere end 4 ugers behandling ud fra individuelle sikkerhedsmæssige indberetninger alene.

Dette kan dog ikke tolkes som en sikkerhed for, at der ikke er nogen risiko. I betragtning af karakteren af disse lægemidler (topisk anvendelse) og det faktum, at de har været markedsført i årtier, må det forventes, at der sker en betydelig underreportering af bivirkninger. De fleste patienter, der behandles med østradiol 0,01 % w/w, forventes at være ældre og have underliggende sygdomme, hvilket kan gøre det vanskeligere at identificere bivirkninger som potentielt relateret til østradioleksposering og dermed indberette dem som sådan.

Der er i EudraVigilance-databasen fundet tilfælde af indberetning af systemiske bivirkninger efter topisk anvendelse af 0,01 % w/w østradiolcreme.

I disse tilfælde er der rapporteret om alvorlige bivirkninger, som man ved er forbundet med brug af østradiol i systemisk hormonerstatningsbehandling (brystkræft, cerebrovaskulære hændelser og endometriefortykkelse). I de fleste af tilfældene blev der imidlertid anvendt systemisk hormonerstatningsbehandling samtidig med langvarig brug af en østradiolcreme med høj koncentration. Ikke desto mindre kan en potentiel additiv virkning ved østradiol-vaginalcreme i tillæg til de risici, der er relateret til hormonerstatningsbehandling, ikke udelukkes.

De fleste af de indberettede tilfælde har adskillige confoundere; systemiske bivirkninger, der kun er relateret til lægemidler med 100 mikrogram østradiol pr. gram til intravaginal brug, kan imidlertid ikke udelukkes. Som følge af den kendte underreportering, især for topiske produkter, og i betragtning af målgruppen (postmenopausale kvinder med mange samtidige lægemidler og risikofaktorer) kan manglen på indberetninger uden confoundere ikke forklares med, at der ikke er nogen risiko. Desuden er tegn på relevante hændelser som f.eks. karcinomer generelt vanskelige at identificere, især med et begrænset datasæt. Selvom der ikke kunne identificeres nye sikkerhedsmæssige betæneligheder ud fra de aktuelt tilgængelige indberettede data som følge af det begrænsede omfang, kan der ikke drages endelige konklusioner om sikkerheden ved lægemidler med 0,01 % w/w østradiol til topisk brug efter markedsføring.

Sikkerhedsdata fra litteraturen er også meget begrænsede. Det eneste studie (SCO 5174), hvori der blev identificeret 83 ikke-alvorlige bivirkninger hos 29 ud af 51 behandlede patienter, omfattede kun behandling i 4 uger. Desuden er langvarig eksponering for lægemidler med 0,01 % w/w østradiol til topisk brug ikke dokumenteret. Størstedelen af de eksisterende studier fokuserede på lavdosisøstradiol-produkter, der havde andre karakteristika end højdosisøstradiol-produkterne. Selvom der under litteraturgennemgangen ikke blev fundet nye sikkerhedsmæssige betæneligheder, mangler der overordnet set stadig sikkerhedsoplysninger om langvarig behandling med lægemidler med 0,01 % w/w østradiol til topisk brug.

PRAC rådførte sig med en *ad hoc*-ekspertgruppe bestående af gynækologer og patientrepræsentanter om den kliniske brug af disse lægemidler samt om varigheden af deres anvendelse. Samlet set var eksperterne enige om, at topisk anvendelse af højdosisøstradiol-produkter til behandling af vaginal atrofi hos postmenopausale kvinder (hvis de overhovedet anvendes) anses som en begrænset andenlinje-behandlingsmulighed med uvisse fordele og risici sammenholdt med lavdosisprodukter til topisk anvendelse. Eksperterne var desuden af den opfattelse, at anvendelse af topiske højdosisprodukter bør begrænses til højst 4 uger, især i betragtning af den systemiske eksponering og de meget begrænsede data, der foreligger for sikkerhedsprofilen ved langvarig brug.

Som følge af ovenstående betragtninger, herunder især den alvorlige karakter af de bivirkninger, der er forbundet med systemisk eksponering for østradiol (f.eks. risiko for venøs tromboemboli, slagtilfælde, æggestokkræft og endometriekarcinom), og det faktum, at disse lægemidler er beregnet til at virke lokalt, og i betragtning af den tilsigtede anvendelse (topisk behandling af symptomer på vaginal atrofi som følge af østrogenmangel) fastholdt PRAC, at brugen af disse lægemidler bør begrænses til en enkelt behandling på op til 4 uger.

Hvis symptomerne varer ved efter 4 uger, bør andre behandlinger overvejes.

PRAC evaluerede også relevansen af pakningsstørrelserne for produkterne og konkluderede, at en pakningsstørrelse på 25 g er en hensigtsmæssig størrelse for det 4 uger lange behandlingsforløb. Pakningsstørrelser over 25 g kan føre til brug af produktet ud over de 4 uger, og derfor bør de ikke godkendes.

PRAC henstillede også til, at produktinformationen opdateres med den aktuelle kliniske viden om sikkerheden ved østrogenprodukter til vaginal applikation, hvor den systemiske eksponering for østrogen er højere end det normale postmenopausale område, især i forhold til de tilknyttede risici, herunder tromboemboliske hændelser, brystkræft og endometriekræft. Produktinformationen for østrogenholdige lægemidler til vaginal applikation, hvor den systemiske eksponering for østrogen er højere end det normale postmenopausale område, bør være i overensstemmelse med kerneproduktinformationen for lægemidler til hormonerstatningsbehandling. Forskellen i produktresuméets pkt. 4.8 mellem de bivirkninger, der er indberettet for disse lægemidler, og den bivirkning, der blev observeret som en klasseeffekt ved hormonerstatningsbehandling, ansås som tilstrækkeligt klart beskrevet i produktinformationen.

For at øge bevidstheden blandt sundhedspersoner og patienter om den begrænsede behandlingsvarighed på 4 uger henstillede PRAC til, at der medtages en advarsel i en boks på lægemidlernes indre og ydre emballage. Derudover bør lægemidlernes styrke også angives i mikrogram pr. gram creme/emulsion.

Der er også vedtaget en plan for direkte kommunikation med relevante sundhedspersoner for at informere disse pr. brev om de nye anbefalinger og risikominimerende foranstaltninger.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC) har behandlet sagen vedrørende østradiolholdige (0,01 % w/w) lægemidler til topisk anvendelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.
- PRAC gennemgik samtlige indsendte data i forhold til risikoen for bivirkninger som følge af systemisk absorption af østradiol, herunder svarene fra indehaverne af markedsføringstilladelser, offentliggjort litteratur, spontane indberetninger og vurderingerne

fra en *ad hoc*-ekspertgruppe af gynækologer og patientrepræsentanter. PRAC vurderede også den begrundelse for revurdering af udvalgets anbefaling, der var angivet af en af indehaverne af markedsføringstilladelse (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG).

- PRAC var af den opfattelse, at virkningen af østradiolholdige (0,01 % w/w) lægemidler til topisk anvendelse sammenholdt med placebo er tilstrækkeligt dokumenteret over en periode på 4 ugers behandling af symptomer på vaginal atrofi som følge af østrogenmangel hos postmenopausale kvinder.
- I lyset af de aktuelt tilgængelige oplysninger konkluderede PRAC, at der sker en systemisk eksponering over det normale postmenopausale område efter topisk anvendelse af østradiolholdige (0,01 % w/w) lægemidler, som nødvendiggør risikominimerende foranstaltninger.
- PRAC bemærkede, at sikkerheds- og effektdata for behandling ud over 4 uger samt for gentagen anvendelse af østradiolholdige (0,01 % w/w) lægemidler til topisk anvendelse enten mangler eller er meget begrænsede. I betragtning af de begrænsede oplysninger, den systemiske eksponering for østradiol over det normale postmenopausale område og risiciene forbundet med systemisk eksponering for østrogen bør disse lægemidler kun anvendes i et enkelt behandlingsforløb på op til højst 4 uger.
- PRAC konkluderede også, at produktinformationen bør opdateres med den aktuelle kliniske viden om sikkerheden ved østrogenprodukter til vaginal applikation, hvor den systemiske eksponering for østrogen er højere end det normale postmenopausale område, især hvad angår risiciene for tromboemboliske hændelser, brystkræft og endometriekræft.
- For at minimere risikoen for langvarig eller gentagen anvendelse og for at sikre patienternes overholdelse af den anbefalede behandlingsvarighed bør pakningsstørrelsen for de godkendte lægemidler ikke overstige 25 g.
- Slutteligt konkluderede PRAC, at produktinformationen bør opdateres for at øge bevidstheden om styrken af disse lægemidler og den maksimale behandlingsvarighed. Desuden blev man enige om at udsende et direkte brev til sundhedspersoner for at gøre opmærksom på den begrænsede anvendelse og advarslerne, ligesom der blev aftalt en tidsplan for udsendelse heraf.

I lyset af ovenstående og på grundlag af de tilgængelige data, herunder den detaljerede begrundelse, som Dr. August Wolff GmbH & Co. KG indsendte i forbindelse med revurderingen, konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for østradiolholdige (0,01 % w/w) lægemidler til topisk anvendelse fortsat er positivt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen, og at der træffes andre risikominimerende foranstaltninger som beskrevet i denne anbefaling.

CMDh's indstilling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Samlet konklusion

CMDh finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for østradiolholdige (0,01 % w/w) lægemidler til topisk anvendelse fortsat er positivt under forudsætning af, at ovennævnte ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for østradiolholdige (0,01 % w/w) lægemidler til topisk anvendelse.